

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Кардиоцеребральная эмболия обуславливает развитие 30–40% всех случаев ишемического инсульта [1–3]. Помимо высокого удельного веса, кардиоэмболический инсульт (КЭИ) нередко ассоциируется с выраженными остаточными нарушениями двигательных, речевых, координаторных функций, высоким риском рецидива и существенно снижает качество жизни пациентов. Поэтому чрезвычайно актуальным является своевременное распознавание кардиальной причины инсульта и определение наиболее оптимальной стратегии профилактики.

Ключевые слова:

кардиоэмболический инсульт
неклапанная фибрилляция предсердий
антикоагулянтная терапия
новые пероральные антикоагулянты
апиксабан

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ КАРДИОГЕННОЙ ЭМБОЛИИ

На сегодняшний день установлено около 20 нозологических форм кардиальной патологии – источников церебральной эмболии, патогенетическая роль которых в развитии инсульта убедительно доказана [1, 4]. К основным причинам относят:

- фибрилляцию предсердий (ФП) любой этиологии,
- постинфарктные изменения (гипо-акинетичный сегмент, аневризма и тромбоз левого желудочка),
- приобретенные пороки митрального и аортального клапанов,
- пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок,
- эндокардиты (инфекционный, асептический),
- протезированные клапаны сердца,
- аневризму межпредсердной перегородки,
- кальциноз митрального кольца,
- опухоли сердца (миксома левого предсердия),
- дилатационную и гипертрофическую кардиомиопатию,
- открытое овальное окно,
- дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок,
- острый инфаркт миокарда,
- атерому аорты,
- миокардит,
- нитеобразные волокна митрального клапана.

Очевидно, что в связи с разнообразием источников эмболии морфологический состав эмболов также весьма неоднороден: красные тромбы, состоящие из фибрина, эритроцитов и небольшого количества тромбоцитов, белые

тромбоцитарно-фибриновые тромбы, тромбоцитарные агрегаты, частицы опухоли; миксоматозные фрагменты, вегетации, кальцинаты, атероматозные частицы [1, 4].

Помимо этиологического многообразия (заболевания ишемической и дегенеративной природы, инфекционно-воспалительные заболевания, врожденные пороки и аномалии сердца, опухоли и пр.), кардиальная патология характеризуется различной встречаемостью в популяции, вариативным эмбологенным риском, что в конечном итоге определяет ее клиническую значимость в отношении цереброваскулярных осложнений. По совокупному риску ведущее значение в патогенезе кардиогенных ишемических инсультов имеет разнообразная по этиологии ФП, которая служит причиной заболевания в 40–50% всех случаев КЭИ [5]. В целом при пароксизмальной, персистирующей и постоянной ФП эмбологенный риск сопоставим, что обусловлено сходной частотой тромбообразования.

Ведущее значение в патогенезе кардиогенных ишемических инсультов имеет фибрилляция предсердий различной этиологии, которая служит причиной 40–50% всех случаев КЭИ

Этиологически ФП может быть изолированной (идиопатической) либо связанной с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, наиболее часто – с атеросклерозом, ревматизмом, а также артериальной гипертонией, чья распространенность достигает 40% среди взрослого населения [6]. Кроме того, ФП подразделяют на клапанную и неклапанную. К неклапанной форме относят ФП в отсутствие ревматического митрального стеноза, механических либо биопротезированных клапанов сердца или когда-либо проводимых реконструктивных вмешательств на митральном клапане [7].

Нарушение гемодинамики и тромбоэмболические осложнения, связанные с ФП, приводят к значительному росту заболеваемости, смертности и увеличению стоимости медицинского обслуживания. Неклапанная ФП является наиболее частой причиной кардиогенной мозговой эмболии. С данной аритмией ассоциируется от 10 до 24%

всех случаев ишемического инсульта, а риск церебральных осложнений в 5–6 раз выше, чем у пациентов с синусовым ритмом [3, 4, 7]. Результаты исследований последнего времени доказывают, что частота неклапанной ФП в популяции увеличивается и к 2050 г. может удвоиться [7]. При этом асимптомное течение пароксизмальной ФП определяет дополнительное увеличение риска связанных с ней церебральных осложнений из-за отсутствия должной профилактики.

Постинфарктные изменения левого желудочка являются другой частой причиной КЭИ. Гипокинетичный сегмент левого желудочка способен вызвать внутрижелудочковые циркуляторные нарушения и привести к образованию между трабекулами мелких тромбов с последующей их эмболией [8]. Так, по данным аутопсии, тромбы выявлялись при инфаркте миокарда у каждого четвертого больного, не получавшего антикоагулянты [9]. В то же время тромбы в хронических левожелудочковых аневризмах нечасто вызывают эмболию, т. к. изолированы от гидравлических сил, действующих внутри просвета левого желудочка, и имеют широкое прикрепление к эндокарду [4].

Относительно недавно тромбоэмболия считалась одним из самых серьезных осложнений ревматических митральных пороков и протезированных клапанов сердца [10, 11]. Широкое применение антагонистов витамина К (АВК) – фениндиона, варфарина, аценокумарола – и внедрение новых современных модификаций искусственных клапанов в значительной мере способствовало уменьшению частоты системных тромбоэмболических осложнений, включая ишемический инсульт. В последнее время, благодаря своевременной профилактике, риск инсульта у больных с механическими клапанными протезами в аортальной позиции и получающих антикоагулянты невелик и составляет менее 1% в год; при протезированном митральном клапане этот риск несколько выше – 2% в год [3].

Острый инфаркт миокарда на сегодняшний день не является частой причиной КЭИ. Так, ишемический инсульт имел место всего лишь у 1,4% пациентов с данной коронарной патологией [12]. При этом необходимо учесть, что анализировались все случаи ишемического инсульта, а не только КЭИ. Столь значительное снижение частоты возникновения тромбоэмболических осложнений при остром инфаркте миокарда стало возможным благодаря широкому применению антикоагулянтной терапии.

Среди других причин кардиогенной эмболии следует назвать пролапс митрального клапана, аневризму межпредсердной перегородки, кальциноз митрального кольца, инфекционный и асептический эндокардит. Еще реже церебральные эмболические осложнения ассоциируются с кальцифицирующим аортальным стенозом, дилатационной кардиомиопатией и открытым овальным окном (ООО) [13].

Особо необходимо рассмотреть проблему криптогенного инсульта, доля которого, по данным литературы, может достигать 40% всех ишемических нарушений мозгового кровообращения. Полагают, что не менее трети из

них являются кардиоэмболическими и связаны с наличием редких пароксизмов ФП, аневризмы межпредсердной перегородки, миксомы левого предсердия, ООО, нитеобразных волокон митрального клапана, т. е. тех кардиальных нарушений, которые могут протекать асимптомно и выявляются только при целенаправленном поиске после развития церебральных осложнений [5, 13].

В настоящее время перспективы повышения эффективности профилактики КЭИ связывают с использованием новых пероральных антикоагулянтов

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ КЭИ

Широкий спектр причин КЭИ обуславливает разнообразие стратегических направлений его профилактики, включая антитромботическую, антигипертензивную, гиполлипидемическую, антиаритмическую терапию, антибактериальное лечение инфекционного эндокардита, хирургическое удаление опухолей сердца, интервенционные чрескожные вмешательства при ООО и ФП [1, 13].

Центральным звеном профилактики КЭИ считается применение антитромботических средств, при этом приоритет отдают антикоагулянтной терапии [13]. Так, для профилактики повторного инсульта длительное лечение пероральными антикоагулянтами рекомендуется пациентам с ФП, ревматическим митральным стенозом независимо от наличия ФП и размера левого предсердия, протезированными клапанами и тромбозом левых отделов сердца даже при синусовом ритме. В последнем случае продолжительность антикоагулянтной терапии должна составлять не менее 3 мес. Кроме того, терапию антикоагулянтами продолжительностью до 6 мес. назначают при развитии инсульта на фоне острого инфаркта миокарда. При этом риск тромбоэмболических осложнений особенно высок при инфаркте передней стенки левого желудочка. Препаратом выбора при всех перечисленных ситуациях является варфарин, высокая терапевтическая эффективность которого продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях [13]. Важнейшим условием успешности профилактики эмболических осложнений при лечении варфарином является достижение необходимого уровня гипокоагуляции, которому соответствует целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) – 2,0 и его диапазон – 2,0–3,0. При протезированных клапанах МНО поддерживается на уровне 3,0 (2,5–3,5). В случае иных причин КЭИ либо при наличии противопоказаний к применению антикоагулянтов, антитромботическая терапия основывается на использовании тромбоцитарных антиагрегантов – ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогрела, а также дипиридамола медленного высвобождения, предпочтительно в сочетании с АСК [13]. При невозможности осуществлять любую длительную антитромботическую терапию (например, вследствие рецидивирующих кровотечений) технологиями выбора являются интервенционные

способы профилактики, включая чрескожную окклюзию ушка левого предсердия при ФП и чрескожное закрытие ООУ [13].

НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ КЭИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Более 60 лет только варфарин и другие АВК благодаря своей высокой эффективности успешно применялись в профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда, при ФП и протезированных клапанах сердца. Однако уже в начале 50-х гг. появилось понимание проблем, связанных с индивидуальной чувствительностью при подборе дозировки АВК. Даже в наши дни, несмотря на наличие исчерпывающих рекомендаций, в повседневной клинической практике АВК зачастую не назначаются в силу различных причин субъективного и объективного характера. Узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450, непредсказуемый ответ на стартовую дозировку, необходимость в частом мониторинге для достижения терапевтического диапазона МНО и предотвращения токсического эффекта, наличие противопоказаний к лечению варфарином либо нечувствительности к нему вследствие генетического полиморфизма являются основными причинами существенного ограничения клинического применения варфарина [14]. Более того, при лечении варфарином не всегда удается стабильно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным метаанализа клинических исследований, в США среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% времени периода наблюдения [15]. В российском фармакоэпидемиологическом исследовании терапия варфарином у больных с ФП была адекватной лишь в 8% наблюдений [16]. «Неудобство» варфарина объясняет, почему врачи предпочитают ему АСК, практически не требующую контроля каких-либо лабораторных показателей. Однако следует помнить, что применение АСК и ее комбинации с клопидогрелом для профилактики эмболических осложнений при ФП сопровождалось сопоставимым с АВК риском геморрагических событий, но значительно уступало в эффективности предупреждения инсульта и системных эмболий [17]. Другой альтернативой АВК может служить чрескожная имплантация устройства для окклюзии ушка левого предсердия. Эффективность имплантации такого устройства в предотвращении инсульта, системных эмболий и смерти была сопоставима с традиционным консервативным антитромботическим лечением, однако у небольшого числа пациентов сопровождалась периоперационными осложнениями – перикардитами, ишемическим инсультом, тромбозами устройства, воздушной эмболией [18].

В настоящее время обнадеживающие перспективы повышения эффективности профилактики КЭИ связывают

с растущим использованием новых пероральных антикоагулянтов (НОАК). Первым из них, доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП и получившим одобрение к клиническому применению, стал прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат [19].

В исследовании RE-LY были включены пациенты с ФП и дополнительными факторами риска инсульта, которым вслепую назначали дабигатран в фиксированных дозах (по 110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая МНО в целевом диапазоне (2,0–3,0). Первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия [19]. По результатам исследования установлено, что у больных с ФП прием дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день ассоциировался с частотой инсульта и системных эмболий, сходной с таковой на фоне варфарина, но с более низкой частотой больших кровотечений. Применение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином ассоциируется с более низкой частотой инсульта и системных эмболий, сопоставимой частотой больших кровотечений и увеличением желудочно-кишечных кровотечений. При этом относительный риск геморрагического инсульта у больных, получавших обе дозировки дабигатрана, был ниже в среднем на 74% по сравнению с группой варфарина.

В двойном слепом исследовании ARISTOTLE у пациентов с неклапанной ФП апиксабан убедительно продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность по сравнению с варфарином

Следующим НОАК, зарегистрированным к клиническому применению по показаниям «профилактика инсульта и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП», стал прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан [20]. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ROCKET AF включались пациенты с ФП и умеренным или высоким риском инсульта [20]. Целью исследования было доказать, что ривароксабан по крайней мере не уступает варфарину по эффективности. В качестве первичного критерия эффективности использовалась комбинация, включавшая инсульт (ишемический или геморрагический) и системную эмболию. По результатам исследования ривароксабан не уступил варфарину по эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических событий при сопоставимой частоте больших кровотечений. Относительный риск геморрагического инсульта в группе ривароксабана был ниже на 40% по сравнению с группой варфарина. В то же время частота желудочно-кишечных кровотечений при применении ривароксабана была выше [21].

Интересные результаты получены в сравнительном исследовании апиксабана с варфарином [22]. Апиксабан представляет собой прямой ингибитор Ха-фактора,

обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Аписабан ингибирует свободный и связанный фактор Ха, а также активность протромбиназы и предотвращает образование тромбина и тромбов. При пероральном приеме почечная экскреция аписабана составляет около 25%, тогда как для дабигатрана этот показатель составляет 80%, для ривароксана – 35% [23]. При использовании аписабана не требуется коррекция дозы у пациентов с легким и умеренным снижением функции почек.

В двойном слепом исследовании ARISTOTLE пациенты с неклапанной ФП были рандомизированы для приема аписабана по 5 мг два раза в день (2,5 мг 2 раза в день для больных 80 лет и старше, при весе 60 кг и менее, креатинине плазмы 133 мкмоль/л и более) или варфарина с целевым диапазоном МНО 2,0–3,0 [24]. Исходно дизайн исследования предполагал тестирование гипотезы о том, что исследуемый препарат не хуже, чем контрольный. Однако аписабан оказался не только не хуже варфарина, но и убедительно продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность. Частота основного исхода (инсульт и системная тромбоэмболия) составила 1,6% в год в группе варфарина против 1,27% в год в группе аписабана (снижение относительного риска составило 21% в сравнении с варфарином; $p = 0,01$ – для преимущества). Частота больших кровотечений была 3,09% в год на фоне лечения варфарином и 2,13% при лечении аписабаном (снижение относительного риска по сравнению с варфарином составило 31%; $p < 0,001$) со статистически значимым снижением на 50% внутричерепных ($p < 0,001$) кровотечений в группе аписабана. Также отмечено снижение риска желудочно-кишечных кровотечений и всех больших кровотечений при применении аписабана по сравнению с варфарином, что не регистрировалось при использовании других НОАК [25]. Суммарная частота инсульта, системных тромбоэмболий и больших кровотечений оказалась 4,11% в год на варфарине против 3,17% в год на аписабане ($p < 0,001$). Значительным результатом следует считать более низкие показатели общей смертности в группе аписабана – 3,52% случаев по сравнению с группой варфарина – 3,94% ($p = 0,047$). Инфаркт миокарда регистрировался с частотой 0,61% в год у получавших варфарин против 0,53% в год у получавших аписабан.

Отличительная черта аписабана – безопасность – была отмечена в исследовании AMPLIFY, посвященном лечению острых венозных тромбоэмболических осложнений [26]. В данном рандомизированном двойном слепом испытании сравнивали эффективность и безопасность аписабана (10 мг дважды в день в течение 7 дней и далее по 5 мг дважды в день в течение 6 мес.) с терапией эноксапарином с последующим переводом на варфарин в течение аналогичного периода времени. Пациенты в двух группах были сопоставимы по основным клиническим и прочим характеристикам, включая продолжительность наблюдения. Частота повторных венозных тромбоэмболических осложнений, включая

смертельные случаи, имела место у 2,3% пациентов в группе аписабана и у 2,7% в группе сравнения ($p > 0,05$). Однако частота больших кровотечений в группе аписабана была существенно меньше: 0,6% против 1,8% пациентов ($p < 0,001$ для превосходства). Значения комбинированного показателя, учитывающего большие и клинически значимые кровотечения, также свидетельствовали в пользу преимущественной безопасности аписабана: 4,3% против 9,7% ($p < 0,001$ для превосходства). Частота прочих побочных эффектов была сходной в обеих группах.

Бесспорное преимущество аписабана перед АСК в профилактике инсульта при неклапанной ФП при сопоставимых рисках кровотечений служит мощным аргументом против использования АСК при ФП за исключением особых ситуаций (непереносимость любых пероральных антикоагулянтов, острый коронарный синдром, сосудистые вмешательства и т. д.)

В связи с меньшим риском геморрагических осложнений, выявленных у аписабана по сравнению с варфарином, интерес представляет собой исследование AVERROES, выполненное с целью оценки эффективности аписабана по сравнению со стандартной терапией АСК для профилактики инсульта и системной эмболии у неподходящих для терапии варфарином пациентов с ФП и повышенным риском инсульта [27]. Это исследование было запланировано и осуществлялось до внедрения в клиническую практику НОАК. Пациенты с неклапанной ФП и по крайней мере одним дополнительным фактором риска инсульта были рандомизированы в 2 группы: аписабан по 5 мг два раза в сутки или АСК (81–324 мг в день). Около 7% пациентов получали аписабан в дозе 2,5 мг дважды в день. Показания к назначению более низкой дозы были аналогичными исследованию ARISTOTLE. Первичная конечная точка включала инсульт или системную эмболию.

Средний период наблюдения составил 1,1 года. Исследование было прекращено досрочно по причине отчетливого преимущества аписабана: частота инсульта или системной эмболии составила 4,0% в год в группе АСК и 1,7% в год в группе аписабана ($p = 0,000004$). Превосходство аписабана (как и любого другого антикоагулянта) перед АСК не было неожиданностью, однако внимание привлекла поразительно низкая частота кровотечений в группе аписабана, сопоставимая с группой АСК. Так, частота больших кровотечений была сходной в двух группах (1,2% в год в группе АСК и 1,4% в год в группе аписабана; $p = 0,57$). При этом частота геморрагического инсульта в обеих группах составила всего 0,2% в год. Более того, сравнивая результаты, полученные в других исследованиях антитромботической терапии при ФП, частота кровотечений, зарегистрированная в испытании AVERROES, была ниже [27].

Бесспорное преимущество апиксабана перед АСК в профилактике инсульта при неклапанной ФП при сопоставимых рисках кровотечений служит мощным аргументом против использования АСК при ФП за исключением особых ситуаций (непереносимость любых пероральных антикоагулянтов, острый коронарный синдром, сосудистые вмешательства и т.д.). Назначение АСК при ФП зачастую оправдывается простотой, экономичностью и безопасностью лечения, однако является решением исключительно популистским и в большей степени вредным, чем полезным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные возможности профилактики КЭИ весьма многообразны. Определение индивидуальной тактики лечения базируется на верификации конкретной кардиальной причины инсульта. Показано, что ведущей патологией, ассоциированной с КЭИ, является неклапанная ФП, а основой профилактики инсульта при данной патологии – пероральная антикоагулянтная терапия. Выбор конкретного антикоагулянта должен быть индивидуализирован на основании факторов риска, сто-

имости, переносимости, предпочтений пациента, потенциальных нежелательных взаимодействий и других клинических характеристик, включая время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне при приеме варфарина [7, 13]. Постоянно увеличивающееся предпочтение НОАК должно мотивироваться не только отсутствием необходимости частого пожизненного лабораторного гемостазиологического контроля, но и эффективностью и безопасностью терапии. Продемонстрировано, что риск системных тромбозмболических осложнений при лечении дабигатраном 150 мг 2 раза в день и апиксабаном 5 мг 2 раза в день ниже, чем при лечении варфарином. При этом частота больших кровотечений, включая интракраниальные и гастроинтестинальные, была меньше только на фоне терапии апиксабаном. Взвешенный индивидуальный подход к ведению пациента, целенаправленное кардиологическое обследование, комплексный анализ клинико-инструментальных данных и обоснованное использование средств, доказавших свою эффективность и безопасность в рамках основных стратегий профилактики инсульта, закладывает основы действенной профилактики КЭИ.



ЛИТЕРАТУРА

- Суслина З.А., Пирадов М.А. (ред.). Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.: ил.
- Petty G.W., Brown R.D., Whisnant J.P. et al. Ischemic stroke subtypes. A population-based study of functional outcome, survival and recurrence. *Stroke* 2000; 31: 1062-1068.
- Urbinielli R, Bolard P, Lemesle M et al. Stroke patterns in cardio-embolic infarction in a population-based study. *Neurol Res.* 2001; 23: 309-314.
- Кузнецов А.Л., Фонакин А.В., Суслина З.А. Микроцеребральная эмболия и очаговое поражение головного мозга при кардиоэмболическом инсульте. *Неврологический журнал*, 2002, 3: 10-12.
- Фонакин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Кардиальная патология при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта. *Клиническая медицина*, 2002, 1: 25-28.
- Вережгагин Н.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонакин А.В. Антигипертензивная терапия при сосудистой патологии мозга: успехи, спорные и нерешенные вопросы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2003, 2: 7-10.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва 2012.
- Moore Th, Tienen D, Karp K, Eriksson P. Long-term follow-up of patients with anterior myocardial infarction complicated by left ventricular thrombus in the thrombolytic era. *Heart*, 1996, 75: 252-256.
- Hellerstein HK, Martin JW. Incidence of thromboembolic lesions accompanying myocardial infarction. *Am Heart J*, 1947, 33: 443-446.
- Fukuda Y, Nakamura K. The incidence of thromboembolism and hemocoagulative background in patients with rheumatic heart disease. *Jpn Circ J*, 1984, 48: 599-604.
- Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Латышева Е.В., Ганкова Е.В. Больные с клапанными пороками сердца – лечение у терапевта до и после хирургической коррекции. *Журнал сердечная недостаточность*, 2002, 6: 300-305.
- Hachet O, Guenancia C, Stamboul K et al. Frequency and predictors of stroke after acute myocardial infarction. Specific aspects of in-hospital and postdischarge events. *Stroke*, 2014, 45: 3514-3520.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45: 2160-2236.
- Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med.*, 2000, 160: 967-973.
- Baker W, Cios D, Sander S et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.*, 2009, 3: 244-252.
- Гаврисюк Е.В., Игнатьев И.В., Сычев Д.А., Маринин В.Ф. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях. *Клиническая фармакология и терапия*, 2012, 1: 42-47.
- Connolly S, Progue J, Hart R et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with Irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1903-1912.
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet*, 2009, 374: 534-542.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.*, 2009, 361:1139-51.
- ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban – once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*, 2010, 159 (3): 340.e1-347.e1.
- Patel MR, Mahaffey KW, Gard J et al. Rivaroxaban vs Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 365: 883-891.
- Granger ChB, Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 365: 981-992.
- Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*, 2010, 115: 15-20.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 364: 806-817.
- Culerbras A, Messe SR, Chaturvedi S, Kase CS, Gronseth G. Summary of evidence-based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. Report of the guideline development subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*, 2014, 82: 716-724.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 369: 799-808.
- Cucchiaro BL, Kasner SE. Apixaban in atrial fibrillation: from bleeding cows to 21st century medicinal chemistry. *Stroke*, 2011, 42: 2376-2378.